



Title	Involvement of autophagy-lysosomal degradation in systemic sclerosis(内容・審査結果要旨)
Author(s)	森, 龍彦
Citation	
Issue Date	2017-09-27
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/731
Rights	This is the pre-peer reviewed version. Published version is "Fukushima J Med Sci. 2020 Apr 22;66(1):17-24. doi: 10.5387/fms.2019-28", used under CC BY-NC-SA
DOI	
Text Version	ETD

論文内容要旨

しめい 氏名	森 龍彦
学位論文題名	Involvement of autophagy-lysosomal degradation in systemic sclerosis (全身性強皮症におけるオートファジー・リソソーム分解の関与)
<p>オートファジーは飢餓状態やストレス刺激により細胞質で誘導される現象で、最終的には自己成分をリソソーム分解に導くことでこれらを低分子まで分解し、栄養源を確保する仕組みである。全身性強皮症 (SSc) は自己抗体産生、血管障害、皮膚や内臓の線維化を特徴とする疾患であるが、病態は不明な点が多く治療法も十分に確立されていない。最近、類似する疾患として特発性肺線維症や関節リウマチ、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫性疾患がオートファジーと関連するとする報告がなされ、また SSc におけるオートファジーに関する論文も散見されるようになったがその詳細は不明である。そこで本研究では、ブレオマイシン (BLM) 誘導性強皮症モデルマウス及び SSc 患者の皮膚組織を用いて、オートファジーマーカーとして知られる LC3 を指標にしてより詳細な組織学的解析を行った。</p> <p>BLM 500 µg/ml またはリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) を週 5 回の頻度で 2 週間または 4 週間、C3H/HeJ マウスの背部皮膚に皮内注射した。また、ヒト SSc 検体として、コントロール、浮腫期強皮症 (E-SSc)、硬化期強皮症 (S-SSc) の患者それぞれ 5 名より前腕皮膚組織を採取した。ヘマトキシリンエオジン (HE) 染色と、α smooth muscle actin 染色により、皮膚の線維化と筋線維芽細胞の増生を確認し、免疫組織蛍光法にてオートファジーマーカーとして知られる microtubule associated protein 1 light chain 3 (LC3) を調べた。</p> <p>マウスモデル実験系では BLM 4 週間投与群で明瞭な皮膚線維化の誘導と筋線維芽細胞の出現を確認し、LC3 陽性顆粒数は PBS 4 週間投与群に比して有意に増加していた。一方、2 週間投与群では明らかな差異は認められなかった。ヒト SSc 皮膚組織では、HE 染色により S-SSc 群が E-SSc 群より線維化が強いこと、S-SSc 群の真皮深層が真皮浅層より線維化が強いことを確認した。また、S-SSc 群の真皮深層において筋線維芽細胞の顕著な誘導を確認した。LC3 陽性顆粒数は、真皮深層に存在する細胞で比較すると、S-SSc 群はコントロール群より有意に増加していたが、真皮浅層においては各群間に有意な差はなかった。また、S-SSc 群において真皮深層は真皮浅層に比べて LC3 陽性顆粒数が増加する傾向にあったが、コントロール群や E-SSc 群においては真皮深層と真皮浅層の間に大きな差異は認められなかった。これらの結果は、LC3 陽性顆粒の増加が、BLM 誘導マウスモデルと SSc 患者における皮膚の線維化とオートファジー・リソソーム分解経路の関連を強く示唆する。</p>	

学位論文審査結果報告書

平成29年7月11日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏 名 : 森 龍彦 (皮膚科学講座)

学位論文題名 : Involvement of autophagy-lysosomal degradation in systemic sclerosis.
(全身性強皮症におけるオートファジー・リソソーム分解の関与)

本学位論文は、ブレオマイシン誘発性全身性強皮症モデルマウス、および全身性強皮症患者の皮膚組織におけるオートファジーのマーカ microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3)の発現を、免疫組織蛍光法で評価した論文である。

その結果、ブレオマイシン投与4週後のモデルマウス、ならびに線維期での全身性強皮症患者の皮膚組織において LC3 発現の増強を認めたが、ブレオマイシン投与2週後のモデルマウスや、全身性強皮症患者の浮腫期での皮膚組織では LC3 発現の増強を認めなかった。申請者は以上の結果から、全身性強皮症患者の皮膚線維化に、オートファジー・リソソーム分解が関与すると結論した。

学位論文審査会は、平成29年6月6日福島県立医科大学4号館4階第2ゼミナール室で開催された。審査の結果、全身性強皮症のモデルマウス、および患者皮膚組織における LC3 発現の増強と線維化の進行との相関を示した本論文は、全身性強皮症の病態へのオートファジー・リソソーム分解の関与を示唆するものであり、同疾患の病態を解明する上で一助となる知見を加えた本論文は、学位論文に値すると判断された。

学位論文審査委員	主査	関根 英治
	副査	渡辺 浩志
	副査	富川 直樹